



УРОВЕНЬ ИММУНОГЛОБУЛИНА TIM-3 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРИ ОСТРОМ ПАНКРЕАТИТЕ В РАННЕЙ СТАДИИ

Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, г. Душанбе,
Республика Таджикистан

Цель. Изучить экспрессию сывороточного sTIM-3 у пациентов с острым панкреатитом в ранней стадии.

Материал и методы. Нами было обследовано 44 пациента с острым панкреатитом, которые поступили в хирургические отделения городской клинической больницы скорой медицинской помощи г. Душанбе в период с 2017 по 2019 годы. В 1-ю группу было включено 16 пациентов с острым панкреатитом лёгкой степени, во 2-ю – 28 пациентов с острым панкреатитом средней и тяжелой степени тяжести. Группу контроля составили 20 здоровых добровольцев. У исследуемых пациентов оценивалась тяжесть заболевания по шкале APACHE II, определяли уровень sTIM-3 в сыворотке крови и уровни цитокинов IL-6, IL-10 и TNF- α с определением корреляционной связи между ними.

Результаты. Во 2-й группе пациентов уровни IL-6 и TNF- α были значительно выше, чем в 1-й группе и контрольной группах. Уровень IL-10 во 2-й группе был значительно ниже, чем в 1-й группе. Показатели sTIM-3 в 1-й и 2-й группах были значительно выше, чем в контрольной группе. В свою очередь, у больных 2-й группы уровень sTIM-3 был значительно выше, чем в 1-й группе. Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем sTIM-3 и уровнями IL-6 и TNF- α , тогда как между sTIM-3 и уровнем IL-10 наличия значимой связи не выявлено. Определена прямая корреляционная связь между уровнем sTIM-3 и оценкой по шкале APACHE II ($r=0,545$, $p<0,001$).

Заключение. Установлено, что уровень sTIM-3 изменяется в зависимости от тяжести острого панкреатита, а ингибирование активации sTIM-3 может оказывать терапевтическое воздействие на чрезмерный воспалительный ответ. Измерение сывороточного sTIM-3 может являться ранним маркером для прогнозирования острого панкреатита.

Ключевые слова: острый панкреатит, панкреонекроз, диагностика, лечение, иммуноглобулины

Objective. To study the expression of the serum TIM-3 (sTIM-3) in patients with acute pancreatitis in the early stage.

Methods. 44 patients with acute pancreatitis were examined who were admitted to the surgical departments of the city clinical emergency hospital in Dushanbe in the period from 2017 to 2019. The 1st group included 16 patients with mild acute pancreatitis; the 2nd group included 28 patients with moderate to severe acute pancreatitis. The control group (CG) consisted of 20 healthy volunteers. In the studied patients, the disease severity was assessed according to the APACHE II scale, the level of sTIM-3 in the blood serum and the levels of cytokines IL-6, IL-10 and TNF- α were established with the determination of the correlation between them.

Results. The levels of IL-6 and TNF- α were significantly higher in the 2nd group of patients with severe acute pancreatitis than in the 1st group of patients and the control group. The level of IL-10 in the 2nd group was significantly lower than in the 1st group. The sTIM-3 indices in the 1st and 2nd groups of patients were significantly higher than in the control group. In turn, in patients of the 2nd group, the level of sTIM-3 was significantly higher than in the 1st group. A direct correlation between the level of sTIM-3 and the levels of IL-6 and TNF- α was revealed, whereas between sTIM-3 and the level of IL-10 no significant relationship was found. A direct correlation between the sTIM-3 level and the APACHE II score was determined ($r=0.545$, $p<0.001$).

Conclusions. It has been established that the level of sTIM-3 varies depending on the severity of acute pancreatitis, and inhibition of sTIM-3 activation can have a therapeutic effect on the excessive inflammatory response. Measurement of serum sTIM-3 may be an early marker for predicting acute pancreatitis.

Keywords: acute pancreatitis, pancreonecrosis, diagnosis, treatment, immunoglobulins

Novosti Khirurgii. 2020 Jan-Feb; Vol 28 (1): 24-29

The articles published under CC BY NC-ND license

TIM-3 Level in Blood Serum in Acute Pancreatitis in Early Stage

S.G. Ali-Zade, Sh.K. Nazarov, P.K. Kholmatov



Научная новизна статьи

Впервые изучена экспрессия sTIM-3 у пациентов с острым панкреатитом и проведена оценка корреляции sTIM-3 с уровнями цитокинов IL-6, IL-10 и фактором альфа некроза опухоли (TNF- α) для первоначального исследования его роли в ранней стадии острого панкреатита. Впервые установлено, sTIM-3 участвует в раннем прогрессировании острого панкреатита, положительно регулируя провоспалительные цитокины, а ингибирование активации sTIM-3 может оказывать терапевтическое воздействие на чрезмерный воспалительный ответ.

What this paper adds

The expression of sTIM-3 in patients with acute pancreatitis has been studied for the first time and the correlation of sTIM-3 with interleukin (IL)-6, IL-10 and TNF- α has been evaluated for an initial study of its role in the early stage of acute pancreatitis. It has been established for the first time that sTIM-3 is involved in an early progression of acute pancreatitis, positively regulating pro-inflammatory cytokines, and inhibition of the activation of sTIM-3 may have a therapeutic effect on an excessive inflammatory response.

Введение

Острый панкреатит (ОП) относится к одной из наиболее актуальных проблем в области гастроэнтерологии и абдоминальной хирургии. Приблизительно в 70-80% случаев острый панкреатит имеет легкое течение, а в 20-30% случаев он имеет тяжелое течение, при котором уровень смертности достигает 15-20% [1]. Патогенез ОП до сих пор остается не до конца изученным.

В развитии ОП большую роль играют патологические воспалительные реакции. В начальной, стерильной фазе ОП характерным является нарушение иммунологической реакции с развитием синдрома системной воспалительной реакции (CCBP, SIRS – systemic inflammatory response syndrome), нарушением кровообращения и развитием полиорганной недостаточности [2]. Взаимосвязь между ОП и CCBP была широко исследована. Полиорганная недостаточность (ПОН) и инфекции являются основными причинами летального исхода при тяжёлом остром панкреатите (ТОП). Таким образом, в последние годы особое внимание многие исследователи уделяли аспектам улучшения иммунной реакции при ОП [3]. Поскольку в возникновении и развитии ОП принимает участие множество воспалительных клеток и цитокинов, изменения иммунной системы могут быть сложными в течение ОП. Ввиду наличия сложных изменений иммунной системы необходимой является разработка индивидуальной иммуномодулирующей терапии в соответствии с различными стадиями ОП [4]. Клиническое течение острого панкреатита делится на три стадии. Начальная стадия связана с первым пиком смертности, обусловленной CCBP и полиорганной недостаточностью; следовательно, для данной стадии большое значение приобретают принципы регулирования ранней иммунной реакции [5].

Белок-3, содержащий Т-клеточный иммуноглобулин и муцин/домен муцина (TIM-3), является членом семейства TIM, который, как было показано, играет важную роль в клетках CD4 + Th1, Т-хелперах 17, CD8 + T1, дендритных и естественных киллерах, а также макрофагах / моноцитах [6]. Исследования подтвердили, что TIM-3 является негативным регулятором некоторых хронических заболеваний, таких как вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вирус

гепатита В [7], атеросклероз [8] и диабет [9]. Было обнаружено, что мРНК TIM-3 может быть альтернативно сплайсирована для генерации двух молекул мРНК. Недавно F. Ren et al. обнаружили, что уровень растворимого TIM-3 (sTIM-3) изменялся при развитии сепсиса [10]. M. Chiba et al. обнаружили, что sTIM-3 может быть связан с тяжестью заболевания системного склероза [11].

Совсем немного исследований было проведено в области изучения потенциальной роли растворимого TIM-3 (sTIM-3) при ОП, что и послужило поводом для проведения данного исследования с целью определения значимости sTIM-3 при ранней диагностике ОП.

Цель. Изучить экспрессию сывороточного sTIM-3 у пациентов с острым панкреатитом в ранней стадии.

Материал и методы

Проспективное клиническое исследование проводилось в период с 2017 по 2019 годы. Всего было обследовано 44 пациента с ОП, которые поступили в хирургические отделения городской клинической больницы скорой медицинской помощи г. Душанбе. Время от начала заболевания в среднем составляло $48,3 \pm 7,1$ часа ($M \pm \sigma$). Кроме того, для сравнения было обследовано 20 здоровых добровольцев, которые составили контрольную группу. Диагностические критерии основывались на наличии следующих двух и более характеристик: (1) боль в животе, характерная для ОП; (2) уровень амилазы и/или липазы в сыворотке крови в 3 раза выше верхней границы нормы и/или (3) результаты компьютерной томографии (КТ) ОП. Согласно классификации Атланта-92 в модификации от 2012 г., ОП был классифицирован по трем степеням тяжести: ОП легкой степени (ЛОП), средней (СОП) и тяжелой степени (ТОП) (16).

Критериями включения в исследование были следующие:

- возраст >18 лет;
- диагноз острого панкреатита.

Критериями исключения были следующие:

- возраст <18 лет;
- беременность или ОП, вызванный травмой;
- диагноз хронического панкреатита;
- опухоли или иммунные заболевания в анамнезе;
- отказ от участия в исследовании.

Сбор данных

У исследуемых пациентов изучалась этиология панкреатита с оценкой тяжести заболевания по шкале APACHE II.

Клиническая характеристика

В таблице 1 приведены клинические характеристики исследуемых лиц. В общей сложности в исследование было включено 16 пациентов с острым панкреатитом лёгкой степени (группа 1) и 28 пациентов с ОП средней и тяжелой степени тяжести (группа 2). Группу контроля (КГ) составили 20 здоровых добровольцев. Средний возраст пациентов 1-й и 2-й групп составил $49,9 \pm 3,2$ и $51,6 \pm 4,1$ года ($M \pm \sigma$) соответственно. В контрольной группе средний возраст исследуемых составил $45,5 \pm 3,8$ лет ($M \pm \sigma$). Мужчин и женщин в 1-й группе было 13 (81,3%) и 3 (18,8%) соответственно, во 2-ой – 24 (85,7%) и 4 (14,3%), в контрольной – 17 (85,0%) и 3 (15,0%) соответственно. Между группами не было выявлено существенных различий по возрасту и полу. Оценка по шкале APACHE II была значительно выше в группе 2, чем в группе 1 (таблица 1).

В своем исследовании мы изучали экспрессию sTIM-3 у пациентов с ОП и оценили корреляцию sTIM-3 с интерлейкином (IL)-6, IL-10 и фактором альфа некроза опухоли (TNF- α) для первоначального исследования его роли в ранней фазе ОП. Образцы периферической венозной крови были взяты в течение 24 часов после постановки диагноза. Все образцы были собраны в контейнер, содержащий этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА).

Определение sTIM-3

Для определения уровней sTIM-3 в соответствии с инструкциями производителя использовались наборы иммуноферментного анализа (ELISA) sTIM-3 человека (eBioscience; US). Стандарт восстанавливали в различные концентрации с использованием дистиллированной воды, стандартную концентрацию рассматривали по горизонтальной оси, а значения оптической плотности представляли по вертикальной оси. Регрессированные данные

были использованы для создания стандартной кривой с использованием компьютерного программного обеспечения. Оптическую плотность определяли при длине волны 450 нм, используя считыватель микроплат xMark, концентрацию sTIM-3 высчитывали в соответствии со стандартной кривой.

Определение воспалительных цитокинов

Уровни IL-6, IL-10 и TNF- α в сыворотке крови определялись с помощью набора ELISA (eBioscience; США) в соответствии с инструкциями производителя.

Статистика

Все данные были проанализированы с использованием статистического пакета для социальных наук (SPSS), версия 13.0, лицензионного программного обеспечения (SPSS, США). Характер распределения выборок определяли по критериям Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Так как характер распределения выборок не отличался от нормального, статистический анализ данных проводился дисперсионным методом ANOVA и с использованием критерия Стьюдента. Данные выражали в виде среднего значения \pm стандартное отклонение ($M \pm \sigma$) для количественных переменных. Корреляционный анализ проводили с помощью метода Пирсона. Для определения достоверности различий в группах определялся критический уровень значимости – p . При этом нулевая гипотеза (H_0) отклонялась при $p \leq 0,05$.

Результаты

Результаты исследования уровней IL-6, IL-10 и TNF- α в сыворотке крови приведены в таблице 2.

Уровни провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF- α в обеих группах больных были значительно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). Во 2-ой группе больных с ТОП уровни IL-6 и TNF- α были значительно выше, чем в 1-ой группе ($p < 0,001$). Уровень противовос-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

| Характеристики больных | Группа 1, n=16 | Группа 2, n=28 | КГ, n=20 | p |
|-----------------------------------|-----------------|----------------|----------------|--------|
| Возраст (годы), $M \pm \sigma$ | $49,9 \pm 10,2$ | $51,6 \pm 8,9$ | $45,5 \pm 7,1$ | 0,065 |
| Пол (муж./жен.), n | 7/9 | 15/13 | 9/11 | 0,767 |
| Холелитиаз | 6 | 13 | - | - |
| Злоупотребление алкоголем | 3 | 4 | - | - |
| Гиперлипидемия | 5 | 10 | - | - |
| Другие | 2 | 1 | - | - |
| APACHE II (баллы), $M \pm \sigma$ | $4,8 \pm 1,4$ | $11,2 \pm 2,4$ | - | <0,001 |

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами.

Таблица 2

| Показатели IL-6, IL-10 и TNF- α в сыворотке крови (M \pm σ) | | | | |
|--|-----------------|------------------|-----------------|--------|
| Показатели | Группа 1, n=16 | Группа 2, n=28 | КГ, n=20 | p |
| IL-6, пг/мл | 80,5 \pm 14,2 | 208,7 \pm 57,7 | 4,8 \pm 1,2 | <0,001 |
| IL-10, пг/мл | 59,9 \pm 21,4 | 22,8 \pm 5,8 | 3,2 \pm 1,1 | <0,001 |
| TNF- α , пг/мл | 68,5 \pm 22,6 | 139,9 \pm 30,3 | 38,9 \pm 11,4 | <0,001 |

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами.

палительного цитокина IL-10 в обеих группах больных был значительно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). У пациентов с ОП уровень IL-10 во 2-ой группе был значительно ниже, чем в 1-ой группе ($p < 0,001$).

Показатели sTIM-3 в обеих основных группах были значительно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). В свою очередь, у пациентов 2-ой группы уровень sTIM-3 ($917,6 \pm 276,6$ пг/мл) был значительно выше, чем в 1-ой группе ($492,8 \pm 95,5$ пг/мл; $p < 0,001$).

При корреляционном анализе была определена прямая связь между уровнем sTIM-3 и уровнями IL-6 и TNF- α , тогда как уровень sTIM-3 не имел существенной корреляционной связи с уровнем IL-10. Кроме того, была определена прямая корреляционная связь между уровнем sTIM-3 и оценкой по шкале APACHE II ($r = 0,545$, $p < 0,001$).

Обсуждение

Патологические изменения при ОП варьируют от острого отека и клеточной инфильтрации до некроза ацинарных клеток, некротического кровоизлияния в кровеносные сосуды, внутри – и внепанкреатического жирового некроза и формируют паренхиматозный воспалительный ответ на ССВР. Исходный протеазный каскад не обязательно определяет тяжесть ОП. Наоборот, приводится все больше доказательств того, что врожденный иммунитет решающим образом связан с патогенезом и тяжестью острого панкреатита [12]. F. Ren et al. определили, что уровень sTIM-3 изменяется при развитии сепсиса, а TIM-3 оказывает иммуносупрессивное действие на моноциты во время сепсиса [10].

Уровень sTIM-3 в сыворотке крови в ранней фазе ОП был повышенным. Полагаем, что sTIM-3 изменяется в зависимости от стадии заболевания и принимает участие в регуляции активности про- и противовоспалительных цитокинов. Для подтверждения этой гипотезы были проанализированы корреляции sTIM-3 с провоспалительными цитокинами IL-6 и TNF- α и противовоспалительным цитокином IL-10. IL-6 является очень важным провоспалительным цитокином, участвующим в воспалительных и иммунных реакциях [13]. TNF- α

является полифоническим цитокином, действующим в качестве центрального регулятора воспаления [14] и секретируемым, главным образом, моноцитами и макрофагами, а также ацинарными клетками поджелудочной железы после воспалительного триггера. Проведенные рядом авторов исследования показали, что TNF- α играет большую роль в воспалительной реакции прогрессирования заболевания [15]. С высвобождением провоспалительных медиаторов впоследствии вырабатываются противовоспалительные цитокины, что приводит к синдрому компенсаторного противовоспалительного ответа (СКПО). Множество активированных иммунных клеток, таких как моноциты/макрофаги, регуляторные Т-клетки и клетки Th1, продуцируют IL-10 [16]. Однако, по нашим результатам, значимой корреляции между IL-10 и sTIM-3 не выявлено, при этом отмечается наличие положительной корреляции между sTIM-3 и уровнями IL-6 и TNF- α . Наше исследование указывает на то, что выраженная воспалительная реакция возникает на ранней стадии острого панкреатита, и позволяет предположить, что ингибирование активации sTIM-3 может оказывать терапевтическое воздействие на чрезмерные воспалительные реакции.

Раннее выявление тенденции к тяжелому острому панкреатиту и раннее вмешательство играют большую роль в лечении и снижении смертности при ОП. Оценка по шкале APACHE II является очень хорошим показателем тяжести состояния [17]. При корреляционном анализе уровень sTIM-3 в сыворотке крови положительно коррелировал с оценкой APACHE II ($r = 0,545$; $p < 0,001$). Это указывает на то, что сывороточный sTIM-3 может являться ранним маркером в прогнозировании ОП.

В представленном исследовании имеется несколько ограничений. Во-первых, количество исследуемых было относительно небольшим. Во-вторых, необходимо проводить мониторинг иммунных клеток и воспалительных цитокинов для разработки индивидуальной иммуномодулирующей терапии на разных стадиях ОП; следовательно, необходимо дальнейшее динамическое исследование сывороточного sTIM-3. В-третьих, до сих пор не выяснен точный механизм активации sTIM-3.

Заключение

Уровень sTIM-3 изменяется в зависимости от тяжести острого панкреатита, а ингибирование активации sTIM-3 может оказывать терапевтическое воздействие на чрезмерный воспалительный ответ. Измерение сывороточного sTIM-3 может являться ранним маркером для прогнозирования острого панкреатита.

Финансирование

Работа выполнялась в соответствии с планом научных исследований Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

Этические аспекты

Одобрение комитета по этике

Исследование одобрено этическим комитетом Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино.

ЛИТЕРАТУРА

1. Johnson CD, Besselink MG, Carter R. Acute pancreatitis. *BMJ*. 2014 Aug 12;349:g4859. doi: 10.1136/bmj.g4859
2. Hirota M, Nozawa F, Okabe A, Shibata M, Kuwata K, Ogawa M. SIRS and CARS: discussion based on the pathologic condition of acute pancreatitis. *Rinsho Byori*. 2000 Jun;48(6):527-32. [Article in Japanese]
3. Duan L, Ma Y, Chi J, Wang X, Wesley AJ, Chen X. The regulatory role of immunosuppressants on immune abnormalities in acute pancreatitis. *Biomed Rep*. 2014 Mar;2(2):193-98. Published online 2013 Nov 29. doi: 10.3892/br.2013.208
4. Li J, Yang WJ, Huang LM, Tang CW. Immunomodulatory therapies for acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2014 Dec 7; 20(45): 16935-47. Published online 2014 Dec 7. doi: 10.3748/wjg.v20.i45.16935
5. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(6):1252-61. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.068
6. Zhang Y, Ma CJ, Wang JM, Ji XJ, Wu XY, Moorman JP, Yao ZQ. Tim-3 regulates pro- and anti-inflammatory cytokine expression in human CD14+ monocytes. *J Leukoc Biol*. 2012 Feb;91(2):189-96. doi: 10.1189/jlb.1010591
7. Nebbia G, Peppas D, Schurich A, Khanna P, Singh HD, Cheng Y, Rosenberg W, Dusheiko G, Gilson R, ChinAleong J, Kennedy P, Maini MK. Upregulation of the Tim-3/galectin-9 pathway of T cell exhaustion in chronic hepatitis B virus infection. *PLoS One*. 2012;7(10):e47648. doi: 10.1371/journal.pone.0047648
8. Qiu MK, Wang SC, Dai YX, Wang SQ, Ou JM,

Quan ZW. PD-1 and Tim-3 Pathways Regulate CD8+ T Cells Function in Atherosclerosis. *PLoS One*. 2015 Jun 2;10(6):e0128523. doi: 10.1371/journal.pone.0128523. eCollection 2015.

9. Yan WJ, Sun P, Wei DD, Wang SX, Yang JJ, Li YH, Zhang C. T cell immunoglobulin and mucin domain-containing molecule 3 on CD14+ monocytes serves as a novel biological marker for diabetes duration in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2016 Nov;7(6):867-73. doi: 10.1111/jdi.12523

10. Ren F, Li J, Jiang X, Xiao K, Zhang D, Zhao Z, Ai J, Hou C, Jia Y, Han G, Xie L. Plasma soluble Tim-3 emerges as an inhibitor in sepsis: sepsis contrary to membrane Tim-3 on monocytes. *Tissue Antigens*. 2015 Nov;86(5):325-32. doi: 10.1111/tan.12653

11. Chiba M, Yanaba K, Hayashi M, Yoshihara Y, Nakagawa H. Clinical significance of serum soluble T-cell immunoglobulin and mucin domain 3 levels in systemic sclerosis: Association with disease severity. *J Dermatol*. 2017 Feb;44(2):194-197. doi: 10.1111/1346-8138.13610

12. Lesina M, Wörmann SM, Neuhöfer P, Song L, Algül H. Interleukin-6 in inflammatory and malignant diseases of the pancreas. *Semin Immunol*. 2014 Feb;26(1):80-87. doi: 10.1016/j.smim.2014.01.002

13. Esposito E, Cuzzocrea S. TNF-alpha as a therapeutic target in inflammatory diseases, ischemia-reperfusion injury and trauma. *Curr Med Chem*. 2009;16(24):3152-67. doi: 10.2174/092986709788803024

14. Manohar M, Verma AK, Venkateshaiah SU, Sanders NL, Mishra A. Pathogenic mechanisms of pancreatitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2017 Feb 6;8(1):10-25. doi: 10.4292/wjgpt.v8.i1.10

15. Malleo G, Mazzon E, Siriwardena AK, Cuzzocrea S. Role of tumor necrosis factor-alpha in acute pancreatitis: from biological basis to clinical evidence. *Shock*. 2007 Aug;28(2):130-40. doi: 10.1097/shk.0b013e3180487ba1

16. Iyer SS, Cheng G. Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease. *Crit Rev Immunol*. 2012;32(1):23-63. doi: 10.1615/CritRevImmunol.v32.i1.30

17. Rathnakar SK, Vishnu VH, Muniyappa S, Prasath A. Accuracy and Predictability of PANC-3 Scoring System over APACHE II in Acute Pancreatitis: A Prospective Study. *J Clin Diagn Res*. 2017 Feb;11(2):PC10-PC13. doi: 10.7860/JCDR/2017/23168.9375

REFERENCES

1. Johnson CD, Besselink MG, Carter R. Acute pancreatitis. *BMJ*. 2014 Aug 12;349:g4859. doi: 10.1136/bmj.g4859

2. Hirota M, Nozawa F, Okabe A, Shibata M, Kuwata K, Ogawa M. SIRS and CARS: discussion based on the pathologic condition of acute pancreatitis. *Rinsho Byori*. 2000 Jun;48(6):527-32. [Article in Japanese]

3. Duan L, Ma Y, Chi J, Wang X, Wesley AJ, Chen X. The regulatory role of immunosuppressants on immune abnormalities in acute pancreatitis. *Biomed Rep*. 2014 Mar;2(2):193-98. Published online 2013 Nov 29. doi: 10.3892/br.2013.208

4. Li J, Yang WJ, Huang LM, Tang CW. Immunomodulatory therapies for acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2014 Dec 7; 20(45): 16935-47. Published online 2014 Dec 7. doi: 10.3748/wjg.v20.i45.16935

5. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(6):1252-61. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.068

6. Zhang Y, Ma CJ, Wang JM, Ji XJ, Wu XY, Moorman JP, Yao ZQ. Tim-3 regulates pro- and anti-inflammatory cytokine expression in human CD14⁺ monocytes. *J Leukoc Biol.* 2012 Feb;91(2):189-96. doi: 10.1189/jlb.1010591
7. Nebbia G, Peppia D, Schurich A, Khanna P, Singh HD, Cheng Y, Rosenberg W, Dusheiko G, Gilson R, ChinAleong J, Kennedy P, Maini MK. Upregulation of the Tim-3/galectin-9 pathway of T cell exhaustion in chronic hepatitis B virus infection. *PLoS One.* 2012;7(10):e47648. doi: 10.1371/journal.pone.0047648
8. Qiu MK, Wang SC, Dai YX, Wang SQ, Ou JM1, Quan ZW. PD-1 and Tim-3 Pathways Regulate CD8⁺ T Cells Function in Atherosclerosis. *PLoS One.* 2015 Jun 2;10(6):e0128523. doi: 10.1371/journal.pone.0128523. eCollection 2015.
9. Yan WJ, Sun P, Wei DD, Wang SX, Yang JJ, Li YH, Zhang C. T cell immunoglobulin and mucin domain-containing molecule 3 on CD14⁺ monocytes serves as a novel biological marker for diabetes duration in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 2016 Nov;7(6):867-73. doi: 10.1111/jdi.12523
10. Ren F, Li J, Jiang X, Xiao K, Zhang D, Zhao Z, Ai J, Hou C, Jia Y, Han G, Xie L. Plasma soluble Tim-3 emerges as an inhibitor in sepsis: sepsis contrary to membrane Tim-3 on monocytes. *Tissue Antigens.* 2015 Nov;86(5):325-32. doi: 10.1111/tan.12653
11. Chiba M, Yanaba K, Hayashi M, Yoshihara Y, Nakagawa H. Clinical significance of serum soluble

- T-cell immunoglobulin and mucin domain 3 levels in systemic sclerosis: Association with disease severity. *J Dermatol.* 2017 Feb;44(2):194-197. doi: 10.1111/1346-8138.13610
12. Lesina M, Wörmann SM, Neuhöfer P, Song L, Algül H. Interleukin-6 in inflammatory and malignant diseases of the pancreas. *Semin Immunol.* 2014 Feb;26(1):80-87. doi: 10.1016/j.smim.2014.01.002
13. Esposito E, Cuzzocrea S. TNF-alpha as a therapeutic target in inflammatory diseases, ischemia-reperfusion injury and trauma. *Curr Med Chem.* 2009;16(24):3152-67. doi: 10.2174/092986709788803024
14. Manohar M, Verma AK, Venkateshaiah SU, Sanders NL, Mishra A. Pathogenic mechanisms of pancreatitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2017 Feb 6;8(1):10-25. doi: 10.4292/wjgpt.v8.i1.10
15. Malleo G, Mazzon E, Siriwardena AK, Cuzzocrea S. Role of tumor necrosis factor-alpha in acute pancreatitis: from biological basis to clinical evidence. *Shock.* 2007 Aug;28(2):130-40. doi: 10.1097/shk.0b013e3180487ba1
16. Iyer SS, Cheng G. Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease. *Crit Rev Immunol.* 2012;32(1):23-63. doi: 10.1615/CritRevImmunol.v32.i1.30
17. Rathnakar SK, Vishnu VH, Muniyappa S, Prasath A. Accuracy and Predictability of PANC-3 Scoring System over APACHE II in Acute Pancreatitis: A Prospective Study. *J Clin Diagn Res.* 2017 Feb;11(2):PC10-PC13. doi: 10.7860/JCDR/2017/231689375

Адрес для корреспонденции

734003, Республика Таджикистан,
г. Душанбе, пр. Рудаки, д. 139,
Таджикский государственный медицинский
университет им. Абуали ибни Сино,
кафедра хирургических болезней №1,
тел. +992 928 21-77-55,
e-mail: suhrob_a@mail.ru,
Али-Заде Сухроб Гаффарович

Address for correspondence

734003, The Republic of Tajikistan,
Dushanbe, Rudaki Ave., 139,
Tajik State Medical University,
Surgical Diseases Department №1.
Tel. +992 928 21-77-55,
e-mail: suhrob_a@mail.ru,
Sukhrob G. Ali-Zade

Сведения об авторах

Али-Заде Сухроб Гаффарович, к.м.н., ассистент
кафедры хирургических болезней №1 ТГМУ име-
ни Абуали ибни Сино, г. Душанбе, Республика
Таджикистан.
<https://orcid.org/0000-0002-2456-7509>
Назаров Шохин Кувватович, д.м.н., профессор,
заведующий кафедрой хирургических болезней
№1 ТГМУ имени Абуали ибни Сино, г. Душанбе,
Республика Таджикистан.
<https://orcid.org/0000-0003-2099-2353>
Холматов Пулат Кадырович, к.м.н., доцент кафедры
хирургических болезней №1 ТГМУ имени Абуали
ибни Сино, г. Душанбе, Республика Таджикистан.
<https://orcid.org/0000-0001-8025-0832>

Information about the authors

Ali-Zade Sukhrob G., PhD, Assistant of the Surgical
Diseases Department №1, Tajik State Medical
University, Dushanbe, Republic of Tajikistan.
<https://orcid.org/0000-0002-2456-7509>
Nazarov Shohin K., MD, Professor, Head of the
Surgical Diseases Department №1, Tajik State Medical
University, Dushanbe, Republic of Tajikistan.
<https://orcid.org/0000-0003-2099-2353>
Kholmato Pulat K., PhD, Associate Professor of the
Surgical Diseases Department №1, Tajik State Medical
University, Dushanbe, Republic of Tajikistan.
<https://orcid.org/0000-0001-8025-0832>

Информация о статье

Поступила 28 мая 2019 г.
Принята в печать 20 декабря 2019 г.
Доступна на сайте 28 февраля 2020 г.

Article history

Arrived: 28 May 2019
Accepted for publication: 20 December 2019
Available online: 28 February 2020